

【發明說明書】

【中文發明名稱】

NK-1 拮抗劑組合物及用於治療抑鬱症之方法

【英文發明名稱】

NK-1 ANTAGONIST COMPOSITIONS AND METHODS FOR USE
IN TREATING DEPRESSION

【技術領域】

【0001】 本發明係關於治療抑鬱症之領域。

本發明之目標

【0002】 本發明包括包含(S)-6-丙胺基-4,5,6,7-四氫-1,3-苯并噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及神經激肽受體亞型-1之拮抗劑（「NK₁-拮抗劑」）之醫藥組合，包括固定劑量組合，及其用於治療重度抑鬱症之用途。

【0003】 本發明亦包括藉由投與神經激肽受體亞型-1之拮抗劑（在下本文中稱為「NK1-拮抗劑」）與普拉克索之組合來治療抑鬱症之方法，該普拉克索日劑量係推薦用於減輕帕金森氏病(Parkinson's disease)之運動症狀的最大普拉克索日劑量至多達10倍、至多達4.7倍、或1.1倍至10倍。本發明亦包括使用NK1-拮抗劑與普拉克索之組合來治療抑鬱症之用途，該普拉克索日劑量係推薦用於減輕帕金森氏病之運動症狀的最大普拉克索日劑量至多達10倍、至多達4.7倍、或1.1倍至10倍。本發明亦包括一種醫藥組合物，其包含作為活性成分之高劑量之(S)-6-丙胺基-4,5,6,7-四氫-1,3-苯并噻唑-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與NK1-拮抗劑組合。

【先前技術】

【0004】 重度抑鬱症(MDD)，亦稱為抑鬱症或臨床抑鬱症，係常見但與重大負擔相關之嚴重的情緒障礙，在美國影響約16%人群之壽命(綜述於de Souza等人, 2015中)。抑鬱症係美國最常見的精神病症中之一者。當前研究表明，抑鬱症係由遺傳、生物、環境及心理因素之組合因素所引起。

【0005】 每年MDD之估計成本係約830億美元，此係由於許多社會心理因素，包括工作日缺席(綜述於de Souza等人, 2015中)。估計抑鬱之人平均每年缺席27.2個工作日(綜述於de Souza等人, 2015中)。一大部分負擔對應於失敗的治療。在第一抗抑鬱試驗之後僅三分之一的MDD患者實現抑鬱症狀緩解(綜述於de Souza等人, 2015中)，且失敗的治療對MDD之所觀察到的折磨及社會成本有實質性貢獻。

【0006】 抑鬱症之病徵及症狀通常包括以下：持續悲傷、焦慮或「空虛」情緒；絕望感或悲觀感；煩躁；內疚感、無價值感或無助感；對業餘愛好及活動失去興趣或快感；精力減退或疲勞；行動或語言較慢；感覺不安或難以靜坐；難以集中精神、記憶或作決定；難以入睡、清晨早醒或睡眠過多；食慾及/或體重變化；有死亡或自殺想法或自殺嘗試；疼(ache)或痛(pain)、頭痛、痛性痙攣或無明顯身體原因及/或即使治療亦並不減輕之消化問題(NIMH，如發佈於NIMH網站上之健康與教育、精神健康資訊(Health and Education, Mental Health Information))。並非每個抑鬱之人皆經歷每一症狀。一些人僅經歷數種症狀，而其他人可能經歷許多症狀。就抑鬱症診斷而言，病徵及症狀必須幾乎每天在一天的大部分時間存在持續至少兩週(DSM-5)

【0007】 抑鬱症可能在任何年齡出現(NIMH，如發佈於NIMH網站上之健康與教育、精神健康資訊)，但通常在成人期開始。現認識到抑鬱症在兒童及青少年中出現，但其有時呈現為更顯著煩躁而非情緒較低。尤其在中年人或老年人中，抑鬱症可與其他嚴重醫學疾病(諸如糖尿病、癌症、心臟病及帕金森氏病)共同存在。風險因素包括：個人或家族抑鬱症病史；重大生活變化、創傷或壓力；某些身體疾病及藥物。

【0008】 一些形式之抑鬱症略微不同，或在獨特情形下顯現(NIMH，如發佈於NIMH網站上之健康與教育、精神健康資訊)，諸如：

持續抑鬱症(亦稱為心境惡劣)，具有早或晚發性且有或無非典型特徵，係持續至少兩年之抑鬱情緒。診斷患有持續抑鬱症之人可發生重度抑鬱症以及一段時間之不太嚴重的症狀，但症狀必須持續兩年才視為持續抑鬱症。

圍產期抑鬱症比許多女性在分娩之後經歷的「產後抑鬱」(通常在分娩後兩週內消除之相對溫和的抑鬱及焦慮症狀)嚴重得多。患有圍產期抑鬱症之女性在懷孕期間或在分娩之後(產後抑鬱症)經歷全面爆發的重度抑鬱症。伴隨圍產期抑鬱症之極度悲傷、焦慮及虛脫感可使得此等新手母親難以完成對自身及/或其嬰兒之每日護理活動。

精神病性抑鬱症在人患有重度抑鬱症加某一形式之精神病(諸如患有令人不安的虛假固定信念(妄想)或聽到或看到其他人無法聽到或看到之令人苦惱的事物(幻覺))時出現。精神病性症狀通常具有抑鬱「主題」，諸如內疚、貧乏或疾病之妄想。

季節性情感障礙之特徵為在冬季月份期間當存在較少自然日照時的抑鬱症發作。此抑鬱症一般在春季及夏季期間消除。在季節性情感障礙中

通常伴有社交退縮、睡眠增加及體重增加之冬季抑鬱症每年可預見地復發。

情緒失調障礙(在兒童及青少年中診斷出；DSM-5)。

經前焦慮症(PMDD；DSM -5)。

躁鬱症不同於抑鬱症，但其包括在此清單中，因為患有躁鬱症之患者經歷滿足重度抑鬱症之準則之極低情緒發作(稱為「雙相抑鬱症」)。躁鬱症為估計終生發病率高於2.0%之持續性、間歇性及虛弱病狀，包括I型(躁症)及II型(輕躁症)(綜述於Poon等人, 2015中)。躁鬱症與以下相關：躁症、輕躁症、混合躁鬱狀態或精神病之復發發作，以及顯著重度抑鬱症及心境惡劣，以及普遍焦慮症症狀(皆導致高風險的潛在嚴重機能削弱、藥物濫用及高自殺率、事故及增加的因同現醫學疾病所致之死亡率)，但皆使用可用藥理學及社會心理治療(Poon等人, 2015)。該病症之抑鬱組成部分尤其難以成功地治療且其佔數週後續治療(包括臨床顯著殘餘發病率)之四分之三(綜述於Poon等人, 2015中)。

【0009】 術語「抑鬱症」內涵蓋之其他情緒障礙包括伴有抑鬱情緒之阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病、路易體疾病(Lewy body disease)及其他癡呆中之抑鬱情緒、中風後抑鬱症、分裂情感性精神障礙、伴有抑鬱情緒之適應障礙及藥物及酒精誘發之抑鬱情緒。

【0010】 抑鬱症通常最初用藥物及心理療法治療。若治療並不減輕症狀，則電驚厥療法及其他大腦刺激療法可有所幫助。藥物包括以下(Mayo Clinic)：

選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)，諸如氟西汀(floxetine)(Prozac)、帕羅西汀(paroxetine) (Paxil，Pexeva)、舍曲林(sertraline)

(Zoloft)、西它普蘭(citalopram) (Celexa)及依地普蘭(escitalopram) (Lexapro)。

血清素-去甲腎上腺素再吸收抑制劑(SNRI)，諸如度洛西汀(duloxetine) (Cymbalta)、文拉法辛(venlafaxine) (Effexor XR)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine) (Pristiq, Khedezla)及左旋體米那普侖(levomilnacipran) (Fetzima)。

去甲腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑(NDRI)。安非他酮(Bupropion) (Wellbutrin, Aplenzin, Forfivo XL)屬於此類別。

非典型抗抑鬱劑，諸如曲唑酮(trazodone)及米氮平(mirtazapine) (Remeron)、沃替西汀(vortioxetine) (Brintellix)及維拉唑酮(vilazodone) (Viibryd)。

三環抗抑鬱劑(TCA)，諸如丙咪嗪(imipramine) (Tofranil)、去甲替林(nortriptyline) (Pamelor)、阿米曲替林(amitriptyline)、多塞平(doxepin)、曲米帕明(trimipramine) (Surmontil)、地昔帕明(desipramine) (Norpramin)及普羅替林(protriptyline) (Vivactil)，可為極有效的，但往往會導致比較新抗抑鬱劑更嚴重的副作用。因此通常將視為三環化合物第二線療法。

單胺氧化酶抑制劑(MAOI)，諸如反苯環丙胺(tranylcypromine) (Parnate)、苯乙肼(phenelzine) (Nardil)及異卡波肼(isocarboxazid) (Marplan)，通常可在其他藥物不奏效時開處。然而，MAOI通常不係第一線抗抑鬱療法，因為其可與某些食品及一些藥物(包括避孕藥、解充血劑及某些草藥補充劑)產生嚴重相互作用。司來吉蘭(Selegiline) TTS (Emsam)，一種較新MAOI，與其他MAOI相比可產生更少副作用。

【0011】 所有以上抗抑鬱藥物之一個缺點在於，其通常耗時2至4週方開始具有抗抑鬱效果。

【0012】 (S)-6-丙胺基-4,5,6,7-四氫-1,3-苯并噻唑-2-胺(普拉克索)係US 4,886,812中所述之合成胺基噻唑衍生物，其內容以引用的方式併入本文中。其係多巴胺自受體促效劑(Schneider及Mierau 1987)，其經批准用於治療帕金森氏病(PD)之症狀，其劑量在每天0.375 mg至每天4.5 mg範圍內，以3次同等分次劑量(Mirapex[®] Prescribing Information, 2018年5月)或以單次劑量一天一次(Mirapex ER[®] Prescribing Information, 2016年7月)給與。普拉克索以含有0.125 mg、0.25 mg、0.5 mg、1 mg及1.5 mg單水合二鹽酸普拉克索之用於立即釋放之錠劑；及以含有0.375 mg、0.75 mg、1.5 mg、3 mg及4.5 mg單水合二鹽酸普拉克索之用於緩釋之錠劑供應。其結構不同於麥角衍生之藥物(例如溴麥角環肽(bromocriptine)及培高利特(pergolide))。普拉克索係藥理學上亦獨特之多巴胺D2受體促效劑，因為其係完全促效劑且對受體之D2子族之多巴胺D3受體亞型具有受體選擇性。與當前可用多巴胺促效劑相比，此等特性可賦予就功效(具有更大治療效果潛力之完全促效劑)與安全性(受體選擇性可減少不合需要之副作用)而言之優點[Piercey, 1998]。

【0013】 文獻報導亦認為普拉克索有效治療還有PD之患者的抑鬱症狀，但效果大小較小。在296位PD患者中用普拉克索(0.125至1.0 mg，每天給與三次)進行12週雙盲安慰劑控制之試驗。主要終點係貝克抑鬱症調查量表(Beck Depression Inventory, BDI)。結果顯示，BDI分值在普拉克索組中降低調整之5.9 (SE 0.5)且在安慰劑組中降低4.0 (SE 0.5)。2個處理組之間的差異係顯著的(p=0.01；Barone等人, 2010)，但效應大小之

量值較小。另外，添加普拉克索至抗抑鬱治療(增強)之其他小的通常開放標記之研究亦展示有利於普拉克索在以下患者中之適度但顯著的功效：患有重度抑鬱症之非PD患者(MDD；Cusin等人，2013；Goldberg等人，2004)，包括患有耐治療性抑鬱症之非PD患者(Hori及Kunigi, 2012；Pae等人，2013；Fawcett等人，2016)，及患有與躁鬱症相關之抑鬱症的患者(綜述於Sienaert等人，2013；Dell'Osso及Ketter, 2013；Tondo等人，2014；)。然而，Kleeblatt等人(2017)在其綜述中判定未獲得普拉克索之抗抑鬱功效之明顯證據，且此歸因於低證明水平、小樣品大小或不一致結果。在所有此等報導中，普拉克索之劑量保持在經批准用於治療PD之運動症狀之範圍內，即使當公開案標題提及「高劑量」之普拉克索時亦如此(Fawcett等人，2016)。因為在大多數此等研究中，功效似乎係適度的，所以在隨機化、前瞻性、雙盲、安慰劑對照、固定劑量研究中測試更高劑量之普拉克索(Corrigan等人，2000)。將總共174位具有重度抑鬱症之DSM-III-R診斷之符合條件的患者(單次或反覆發作，有或無憂鬱病且無精神病性特徵)分配至五個治療組中之一者中：安慰劑組、氟西汀組(每天20 mg)或三個普拉克索組(每天0.375 mg；每天1 mg；每天5 mg)中之一者。患者接受1週安慰劑導入、8週治療及1週研究後後續評估(第9週)。主要藉由在HAM-D (17項版)總分值、MADRS總分值及CGI-疾病嚴重程度(SI)分值方面自基線之變化量測功效。結果顯示，各治療組中大多數患者完成研究(66-86%)，普拉克索5.0 mg組(42.4%)除外。在普拉克索5.0 mg組中，57.6%患者過早地中斷治療，主要由於不良事件(AE)，76%患者報導噁心，且39%報導嘔吐。在終點(第8週)，在HAMD ($p=0.0076$)及MADRS方面，普拉克索1.0 mg組及氟西汀組比安慰劑組展示顯著較佳的相對於基線

之改良。普拉克索5.0 mg組在第8週具有最佳改良(-15.00)，但p值由於高漏失率而不可用於此針對安慰劑之測試。

【0014】 綜合而言，Corrigan等人(2000)報導之結果表明較高劑量之普拉克索可更有效，但不可使用高於批准劑量之劑量，因為劑量限制不良事件(AE)之發生率高，值得注意的是噁心及嘔吐，以及非G.I.副作用，諸如發汗、輕微頭痛及頭痛。此外，動物研究表明，高劑量之普拉克索對於治療抑鬱症應更有效。舉例而言，高劑量之普拉克索證明為在模擬抑鬱症症狀之不同動物行為測試中具活性，該等測試包括Willner's快感缺乏測試(Willner等人, 1994)、固定時間間隔測試、強迫游泳測試及REM睡眠抑制測試。

【0015】 然而，由於普拉克索之AE，用普拉克索來安全、長期、有效治療罹患抑鬱症之患者之問題仍保持尚未解決。

【發明內容】

【0016】 本發明係關於增加普拉克索用於治療抑鬱症(包括MDD)之治療窗以安全地實現其完全抗抑鬱功效。詳言之，本發明係關於一種NK1-拮抗劑與普拉克索之組合以增加該普拉克索之治療窗。

【0017】 已發現NK1-拮抗劑藉由減少或甚至消除高劑量普拉克索之副作用而實現完全普拉克索之抗抑鬱潛能。

【0018】 因此，比推薦用於減輕帕金森氏病之症狀(諸如運動症狀)之最大日劑量高且甚至高得多的普拉克索劑量之安全投與顯著改良罹患抑鬱症之患者。

【0019】 或者，比推薦用於減輕帕金森氏病之症狀(諸如運動症狀)之最大耐受劑量高且甚至高得多的普拉克索劑量之安全投與顯著改良罹患

抑鬱症之患者。

【0020】更特定言之，已發現，在單水合二鹽酸普拉克索之情況下，其與該NK1-拮抗劑之組合可使得投與該單水合二鹽酸普拉克索之治療有效劑量顯著超過單水合二鹽酸普拉克索用於治療PD症狀之最大推薦劑量(每天4.5 mg)，因此增加其在治療罹患抑鬱症(包括MDD)之患者中之功效。

【0021】更特定言之，已發現普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與NK1-拮抗劑之組合使得投與治療有效劑量可等於以下推薦用於治療PD之症狀的單水合二鹽酸普拉克索之前述最大劑量：至多達10倍、至多達4.7倍或1.1倍至10倍。

【0022】NK1-拮抗劑與普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之組合藉由使得實現普拉克索之完全抗抑鬱功效而起作用，此係由於可與該NK1-拮抗劑組合使用之普拉克索劑量高。

【0023】亦已發現，在罹患抑鬱症之患者中，大於每天4.5 mg至45 mg，至多達每天15 mg至45 mg範圍內之日劑量之普拉克索(呈單水合二鹽酸普拉克索)與通常指示用於預防手術後噁心及嘔吐或化學治療誘發之噁心及嘔吐之NK1-拮抗劑之組合可提供顯著功效且快速起效。

【0024】更特定言之，已發現在罹患抑鬱症之患者之治療中，使用NK1-拮抗劑與等於每天大於4.5 mg至21 mg且甚至大於6 mg至21 mg或15 mg至21 mg之單水合二鹽酸普拉克索的日劑量之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之組合亦提供顯著功效且快速起效。

【0025】亦已發現，藉由使用該NK1受體拮抗劑(亦稱為NK1受體抑制劑或簡稱為NK1-拮抗劑)與普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合

物之組合，有可能藉由維持具有最小不良反應之有效普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之日劑量來治療罹患抑鬱症之患者。

【0026】 因此，本發明提供一種醫藥組合，其包含：

(a) NK1-拮抗劑；及

(b) 普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0027】 詳言之，本發明提供一種醫藥組合，其包含

(a) NK1-拮抗劑；及

(b) 普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其日劑量(呈單水合二鹽酸普拉克索)高於推薦用於減輕PD之運動症狀之單水合二鹽酸普拉克索之最大劑量，

其用於治療抑鬱症(包括MDD)。

【0028】 該組合中之該普拉克索日劑量比推薦用於減輕PD之運動症狀之單水合二鹽酸普拉克索之最大劑量高至多達10倍、至多達4.7倍、或1.1倍至10倍。

【0029】 本發明進一步提供NK1-拮抗劑之用途，其係用於實現普拉克索在MDD治療中之完全抗抑鬱劑功效。

【0030】 此外，本發明提供一種用於治療罹患抑鬱症之患者之方法，其包含用NK1-拮抗劑與普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之組合治療該患者。

【0031】 此外，本發明提供一種用於治療罹患抑鬱症之患者之方法，其包含用NK1-拮抗劑與普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之組合來治療該患者，該普拉克索日劑量(呈單水合二鹽酸普拉克索)係比推薦用於減輕帕金森氏病症狀症狀(諸如運動症狀)之最大日劑量(每天

4.5 mg)高至多達10倍、至多達4.7倍或1.1倍至10倍。

【0032】 NK1-拮抗劑之日劑量係1 μ g至600 mg，且普拉克索日劑量（呈單水合二鹽酸普拉克索）視疾病之嚴重程度及患者之年齡及健康狀況而定且包括在滴定時段期間用途之低劑量將在0.375 mg至45 mg，通常0.375 mg至21 mg範圍內。對於治療抑鬱症，該日劑量較佳係大於4.5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg、10 mg至45 mg、13 mg至45 mg或15 mg至45 mg，通常大於4.5 mg至21 mg，尤其大於6 mg至21 mg、10 mg至21 mg、13 mg至21 mg或15 mg至21 mg。

【0033】 根據一實施例，對於該用途或該方法，將每單位形式之量係1 μ g至600 mg或1 mg至600 mg的該NK1-拮抗劑及量等於0.125 mg至45 mg、大於4.5 mg至21 mg或大於6 mg至21 mg的該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物各與醫藥載劑或媒劑混合調配於醫藥組合物中，且同時或依序個別投與需要用該組合治療之患者，且尤其罹患抑鬱症(包括MDD)之患者。

【0034】 根據另一實施例，將該NK1-拮抗劑及該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物混合於一起且與醫藥載劑混合調配於待投與需要該治療之患者的醫藥組合物(固定劑量組合)中。

【0035】 根據此實施例，將量係1 μ g至600 mg或1 mg至600 mg之該NK1-拮抗劑及量等於0.125 mg至45 mg、較佳大於4.5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg、10 mg至45 mg、13 mg至45 mg、15 mg至45 mg、大於4.5 mg至21 mg或大於6 mg至21 mg、10 mg至21 mg、13 mg至21 mg、15 mg至21 mg之單水合二鹽酸普拉克索的該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物混合於一起且與醫藥載劑或媒劑混合調配於待投與需要

該治療之患者的醫藥組合物(固定劑量組合)中。

【0036】 根據本發明，該NK1-拮抗劑亦可調配於包含每單位形式之量係1 μ g至600 mg或1 mg至600 mg之該NK1-拮抗劑與醫藥載劑或媒劑混合之醫藥組合物中，其係用於預防或治療一些患者之比目前推薦用於減輕帕金森氏病之運動症狀之最大劑量(每天4.5 mg)高且甚至高得多之普拉克索日劑量之副作用。

【0037】 對於其與NK1-拮抗劑組合用於治療抑鬱症(包括MDD)之用途，普拉克索調配於呈單位劑型之醫藥組合物中，該呈單位劑型之醫藥組合物包含每IR或ER形式之量(包括在滴定時段期間待使用之低劑量)等於0.125 mg至45 mg、有利地大於4.5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg、10 mg至45 mg、13 mg至45 mg或15 mg至45 mg之單水合二鹽酸普拉克索的該普拉克索。

【0038】 詳言之，對於該與NK1-拮抗劑組合之用途，普拉克索調配於呈單位劑型之醫藥組合物中，該呈單位劑型之醫藥組合物包含每IR形式之量(包括在滴定時段期間待使用之低劑量)等於0.125 mg至22.5 mg、有利地1.5 mg至22.5 mg、大於3 mg至22.5 mg、5 mg至22.5 mg、6.5 mg至22.5 mg或7.5 mg至22.5 mg之單水合二鹽酸普拉克索的該普拉克索。

【0039】 對於該與NK1-拮抗劑組合之用途，普拉克索調配於呈單位劑型之醫藥組合物中，該呈單位劑型之醫藥組合物包含每IR形式之量(包括在滴定時段期間待使用之低劑量)等於0.375 mg至45 mg、大於4.5 mg至45 mg、5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg、10 mg至45 mg、13 mg至45 mg或15 mg至45 mg之單水合二鹽酸普拉克索的該普拉克索。

【0040】 根據一實施例，單水合二鹽酸普拉克索中每IR或ER單位形

式之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之劑量將在0.125 mg至21 mg、有利地1.6 mg至21 mg、1.8 mg至21 mg、2.4 mg至21 mg、3 mg至21 mg、更有利地大於4.5 mg至21 mg、較佳大於6 mg至21 mg、10 mg至21 mg、13 mg至21 mg或15 mg至21 mg範圍內。

【0041】 較佳地，視耐受性(與該NK1-拮抗劑組合)而定，根據此實施例，用於治療抑鬱症(包括MDD)之包括緩釋組合物及經皮治療系統(諸如經皮貼片)的ER調配物中每單位形式之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之劑量將在等於大於4.5 mg至21 mg，尤其4.8 mg至21 mg或大於6 mg至21 mg之單水合二鹽酸普拉克索之量的範圍內。

【0042】 在以上每單位形式之劑量的前述與普拉克索之組合中，

- 若NK1-拮抗劑係阿瑞匹坦，則每單位形式之劑量將在10 mg至250 mg範圍內；
- 若NK1-拮抗劑係羅拉匹坦，則每單位形式之劑量將在30 mg至270 mg範圍內。

【實施方式】

相關申請

【0043】 本申請案主張2017年6月30日申請之美國臨時申請案第62/527,215號之權益，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中。'

【0044】

定義

「CGI」：臨床總體印象。

「CNS」：中樞神經系統。

「IR」：自組合物之活性成分之立即釋放。

「ER」：自組合物之活性成分之緩釋。

「GI」：胃腸。

「AE(s)」：不良作用。

「DSM-5」：精神病症診斷與統計手冊(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)，第5版。

「HAMD」：漢密爾頓抑鬱症等級量表(Hamilton Depression Rating Scale)。

「MADRS」：蒙哥馬利與艾森貝格抑鬱症等級量表(Montgomery and Asberg Depression Rating Scale)。

「MDD」：重度抑鬱症。

「MAOI」：單胺氧化酶抑制劑。

「NIMH」：國家精神健康研究所。

「PD」：帕金森氏病(Parkinson's Disease)。

「持續抑鬱症」：亦稱為心境惡劣。

「PMDD」：經前焦慮症。

- 「NK1-拮抗劑」：神經激肽受體亞型-1之拮抗劑，文獻中亦稱為NK1受體拮抗劑或NK1受體抑制劑。

- 「NK1-拮抗劑之有效日劑量」：如本文所用，係指1 µg至600 mg之該NK1-拮抗劑之日劑量。

- 「普拉克索」：除非另外規定，否則係(S)-6-丙胺基-4,5,6,7-四氫-1,3-苯并噻唑-2-胺，作為活性成分，包括游離鹼及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

- 「普拉克索之有效日劑量」或「普拉克索之治療有效劑量」：等於

用於治療PD之至少單水合二鹽酸普拉克索批准日劑量之每日普拉克索劑量，此有效日劑量包括在滴定時段期間使用之低日劑量。

- 關於普拉克索之「有效劑量/單位形式」或「每單位形式之有效劑量」：等於批准用於治療PD之至少單水合二鹽酸普拉克索每單位形式之量的普拉克索每單位形式之量，此量包括在滴定時間段期間使用之低每單位形式之量。

- 關於任何NK1-拮抗劑或普拉克索之「其鹽或溶劑合物」或「其鹽及溶劑合物」：此表述指示，該普拉克索或該NK1-拮抗劑之任何鹽皆可用溶劑、通常水溶劑化。

- 「SSRI」：選擇性血清素再吸收抑制劑。

- 「NDRI」：去甲腎上腺素多巴胺再吸收抑制劑。

- 「TCA」：三環抗抑鬱劑。

- 「TTS」：經皮治療系統。

- 「抑鬱症」：包括(但不限於)重度抑鬱症(MDD)、持續抑鬱症(心境惡劣)、雙相抑鬱症、季節性情感障礙(SAD)、精神病性抑鬱症、經前焦慮症(PDD)、圍產期(產後)抑鬱症、境遇性抑鬱症及非典型抑鬱症。此等抑鬱症之共同特徵係存在悲傷、空虛或煩躁情緒，伴有顯著影響個體活動能力之身體及認識變化。此等病症之間的差異係持續時間、時機或假定病因之問題。參見Depressive Disorders, 精神病症診斷與統計手冊，第5版, dsm.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.books.9780890425596.dsm04。

- 「最大耐受劑量(maximum tolerated dose/maximal tolerated dose)」或「MTD」係指且定義為不產生不可接受之副作用的藥物或治療

之最高劑量。舉例而言，在臨床試驗中，藉由在不同人群中測試遞增劑量直至發現具有可接受副作用之最高劑量來測定最大耐受劑量。普拉克索之劑量可高於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量。詳言之，單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之1.1至10倍，其包括(但不限於)用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之1.5至10倍之劑量、用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之2.5至10倍之劑量、用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之3至10倍之劑量、用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之4至10倍之劑量及用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之6至10倍之劑量。

【0045】 本發明關於作為不良事件抑制劑之NK1-拮抗劑組分(a)與日劑量等於批准用於治療帕金森氏病之運動症狀之最大單水合二鹽酸普拉克索劑量之至多達10倍、至多達4.7倍或1.1倍至10倍的普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物組分(b)之組合。該組合(包括固定劑量組合)適用於治療抑鬱症(包括MDD)。該組合(包括固定劑量組合)亦用於治療抑鬱症(包括MDD)。

【0046】 本發明亦關於作為不良事件抑制劑之NK1-拮抗劑組分(a)與日劑量等於用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之1.1至10倍的普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物組分(b)之組合。此類日劑量包括(但不限於)用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之1.1至10倍之劑量、用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之1.5至10倍之劑量、用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之2.5至10倍之劑量、用於單獨投與時治療抑鬱症

之普拉克索之最大耐受劑量之3至10倍之劑量、用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之4至10倍之劑量及用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之6至10倍之劑量。

【0047】 詳言之，本發明根據其態樣關於，

- 一種用於治療抑鬱症(包括MDD)之方法，其藉由向患者投與NK1-拮抗劑與有效普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽日劑量之組合實現；
- 一種NK1-拮抗劑組分(a)，其與作為組分(b)之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物日劑量組合用於治療患者之抑鬱症(包括MDD)；
- NK1-拮抗劑之用途，其用於與有效日劑量之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽組合(包括固定劑量組合)來製備用於治療患者之抑鬱症(包括MDD)之藥劑；
- NK1-拮抗劑之用途，其用於製備用於治療抑鬱症(包括MDD)之藥劑，該藥劑由呈單位劑型之醫藥組合物組成，該呈單位劑型之醫藥組合物包含作為活性成分之該NK1-拮抗劑及作為另一活性成分之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽；及
- 一種作為普拉克索之副作用之抑制劑的NK1-拮抗劑在治療抑鬱症(包括MDD)中之方法(或用途)。

【0048】 本發明亦係關於一種固定劑量組合(a/b)，其在呈單位劑型之醫藥組合物中包含與醫藥學上可接受之載劑或媒劑混合之該NK1-拮抗劑組分(a)及該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物組分(b)。此固定劑量組合適用且用於治療患者之抑鬱症(包括MDD)。

【0049】

NK1-拮抗劑組分(a)

文獻中所揭示之NK1-拮抗劑中之任一者為適用的普拉克索之不良作用抑制劑，且可作為組分(a)與普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物組分(b)組合來安全使用，該普拉克索劑量等於推薦用於減輕PD之運動症狀的最大單水合二鹽酸普拉克索日劑量之至多達10倍、至多達4.7倍或1.1倍至10倍。

【0050】 文獻中所揭示之NK1-拮抗劑中之任一者為適用的普拉克索之不良作用抑制劑，且可作為組分(a)與普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物組分(b)組合來安全使用，該普拉克索劑量等於用於單獨投與時治療抑鬱症的普拉克索之最大耐受劑量之1.1倍至10倍。此類劑量包括(但不限於)用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之1.1至10倍之劑量、用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之1.5至10倍之劑量、用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之2.5至10倍之劑量、用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之3至10倍之劑量、用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之4至10倍之劑量及用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之6至10倍之劑量。

【0051】 有利地，該NK1-拮抗劑組分(a)係選自由以下組成之群：

- 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙氧基]-3-(4-氟苯基)-4-嗎啉基]甲基]-1,2-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(阿瑞匹坦)；描述於US 5,719,147中；及呈液體口服調配物形式，描述於US 2017/0035774中；及呈供靜脈內使用之單次劑量小瓶中之可注射乳液形式，18 ml乳液含有130 mg阿瑞匹坦(Cinvanti®)，描述於US 9,808,465中(各揭示案之內容以

全文引用的方式併入本文中)；

- [3-{[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙氧基]-3-(4-氟苯基)嗎啉-4-基]甲基}-5-側氧基-2H-1,2,4-三唑-1-基]膦酸(福沙匹坦(fosaprepitant))，例如 US 5,691,336 中揭示為葡甲胺鹽，且 US 2016/355533 中揭示為二(環己胺)鹽，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中；

- (2S,4S)-4-(4-乙醯基-1-哌嗪基)-N-[(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基]-2-(4-氟-2-甲基苯基)-N-甲基-1-哌啶甲醯胺(卡索匹坦(casopitant))，描述於 US 7,294,630 中，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中；

- (2S)-1-[(3aS,4S,7aS)-4-羥基-4-(2-甲氧基苯基)-7,7-二苯基-1,3,3a,5,6,7a-六氫異吲哚基-2-基]-2-(2-甲氧基苯基)丙-1-酮(INN：達比特(dapitant))；

- (2S,3S)-N-(5-第三丁基-2-甲氧基苯基)-2-(二苯基)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-胺(馬羅匹坦(maropitant))，揭示於美國 5,807,867、WO2005/082416 及 EP 3173071 中，其各者之內容以全文引用的方式併入本文中；

- (2S,3S)-2-二苯基-3-[(5-異丙基-2-甲氧基苯基)胺基]吡啶(艾吉匹坦(eziopitant))，係由 Evangelista S (2001). 「Eziopitant. Pfizer」；Current Opinion in Investigational Drugs: 2 (10): 1441-3 揭示；綜述於 Drugs: the Investigational Drugs Journal 6 (8): 758-72 中；

- (2S)-N-{2-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基}-2-[4-(環丙基甲基)哌嗪-1-基]-N-甲基-2-苯基乙醯胺(INN 非戈匹坦(figopitant))；

- N-[(2R)-1-[乙醯基-[(2-甲氧基苯基)甲基]胺基]-3-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基]-2-(4-吡啶-1-基吡啶-1-基)乙醯胺(蘭比特(lanepitant))；

- 2-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N,2-二甲基-N-[4-(2-甲基苯基)-6-(4-甲基-1-吡啶基)-3-吡啶基]丙醯胺(奈妥吡坦(netupitant))，描述於US 6,297,375、US 6,719,996及US 6,593,472中；及呈口服組合物形式，其包含300 mg奈妥吡坦及量等於0.5 mg帕洛諾司瓊鹼(palonosetron base)之鹽酸帕洛諾司瓊，下文稱為「奈妥吡坦-300/帕洛諾司瓊-0.5」，描述於US 8,951,969中，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中；

- {4-[5-{2-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N,2-二甲基丙醯胺基}-4-(2-甲基苯基)吡啶-2-基]-1-甲基吡啶-1-鎗-1-基}甲基磷酸氫酯(INN：福奈匹坦(fosnetupitant))，描述於WO 2013/082102中，及呈純結晶形式，描述於US 2017/0096442中，可以包含235 mg福奈匹坦及量等於0.25 mg帕洛諾司瓊鹼(Akynzeo[®]，用於注射)之鹽酸帕洛諾司瓊的可注射組合物形式獲得，下文稱為「奈妥吡坦-235帕洛諾司瓊-0.25」，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中；

- (2R,4S)-4-[(8aS)-6-側氧基-1,3,4,7,8,8a-六氫吡咯并[1,2-a]吡啶-2-基]-N-[(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙基]-2-(4-氟-2-甲基苯基)-N-甲基吡啶-1-甲醯胺順丁烯二酸酯(奧維匹坦(orvepitant))，描述於US 7,652,012及US 8,309,553中，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中；

- (5S,8S)-8-(({(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙氧基}甲基))-8-苯基-1,7-二氮螺[4.5]癸-2-酮(羅拉匹坦)，描述於US 7,049,320中，及其可注射形式，描述於US 9,101,615中，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中

中；

- 3-((3aR,4R,5S,7aS)-5-[(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基苯基)乙氧基]-4-(4-氟苯基)-1,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫異吲哚-2-基環戊-2-烯-1-酮(瑟羅匹坦(*serlopitant*))), 描述於US 7,544,815及US 7,217,731中，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中；

- 2-(S)-(4-氟-2-甲基-苯基)-哌嗪-1-羧酸[1-(R)-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-乙基]-甲基-醯胺(維替匹坦(*vestipitant*)), 描述於WO 2001/25219中；及呈造成溶血之趨勢減小的靜脈內調配物形式，描述於WO 2012/175434中，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中；及

- (2S,3S)-N-[(2-甲氧基-5-[5-(三氟甲基)四唑-1-基]苯基甲基]-2-苯基哌啶-3-胺(GR2015171，沃氟匹坦(*vofopitant*))), 描述於US 5,703,240中(亦參見US 8,093,268)，且亦藉由Gardner CJ等人, *RegulPept.* 1996年8月27日;65(1):45-53揭示，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中；

及該等NK1-拮抗劑中各者之醫藥學上可接受之鹽。

【0052】 有利的基礎NK1-拮抗劑之醫藥學上可接受之鹽的說明性實例包括：與無機酸之酸加成鹽，該等無機酸係諸如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、磷酸、硝酸、碳酸、磷酸及其類似物；及與有機酸之酸加成鹽，該等有機酸係諸如甲酸、乙酸、丙酸、乙二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、葡萄糖酸、天冬胺酸、麩胺酸及其類似物。

【0053】 酸性NK1-拮抗劑(諸如福沙匹坦)之醫藥學上可接受之鹽的說明性實例包括：與無機鹼之鹽，諸如鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽；及與有機鹼之鹽，諸如二環己胺鹽、N-甲基-D-葡萄糖胺(葡甲胺)鹽；及與胺基酸之

鹽，如US 5,691,336中所描述，其內容以全文引用的方式併入本文中。

【0054】 與6-丙胺基-4,5,6,7-四氫-1,3-苯并噻唑-2-胺組合使用之有利NK1-拮抗劑係選自由以下組成之群：

- 阿瑞匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，
- 福沙匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，
- 卡索匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，
- 馬羅匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，
- 艾吉匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，
- 蘭比特及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，
- 奈妥吡坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，
- 奧維匹坦(orvapitant)及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，
- 羅拉匹坦(rolapitant)及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，
- 瑟羅匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，
- 維替匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，
- 沃氟匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，及
- 奈妥吡坦-300/帕洛諾司瓊-0.5。

【0055】 阿瑞匹坦、福沙匹坦葡甲胺、福沙匹坦二(環己胺)、羅拉匹坦、鹽酸羅拉匹坦及奈妥吡坦-300/帕洛諾司瓊-0.5係尤其有利的NK1-拮抗劑。

【0056】 批准用於預防或治手術後噁心及嘔吐或用於預防化學治療誘發之噁心及嘔吐的NK1受體之拮抗劑係根據本發明特別適用的。詳言之，阿瑞匹坦以含有40 mg、80 mg或125 mg阿瑞匹坦之膠囊市售(Emend®)；或福沙匹坦二葡甲胺以含有115 mg或150 mg福沙匹坦之小瓶

市售(Emend[®] Injection)；羅拉匹坦以90 mg錠劑供使用(Varubi[®])；且奈妥吡坦以含有300 mg奈妥吡坦及0.5 mg 5HT₃拮抗劑帕洛諾司瓊(如鹽酸帕洛諾司瓊)之膠囊的固定劑量組合供使用(Akynzeo[®])，在下文中稱為「奈妥吡坦300mg/帕洛諾司瓊0.5mg」。此等製劑中之各者係用於與根據本發明之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物組分(b)組合的尤其有利的NK1-拮抗劑組分(a)。

【0057】 在前述方法、用途及包括固定劑量組合之組合中，該NK1-拮抗劑以每單位形式之量存在，且以1 µg至600 mg、通常為1 mg至600 mg或1 mg至300 mg之日劑量投與。

【0058】 更特定言之，在該組合中，該NK1-拮抗劑係選自由以下組成之群：阿瑞匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其日劑量等於10 mg至250 mg阿瑞匹坦；福沙匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其日劑量等於10 mg至250 mg阿瑞匹坦；羅拉匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其日劑量等於15 mg至270 mg羅拉匹坦；奈妥吡坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其日劑量等於300 mg至600 mg；及奈妥吡坦-300/帕洛諾司瓊-0.5。

【0059】 較佳地，對於該在治療患者之抑鬱症(包括MDD)中之用途，該NK1-拮抗劑組分(a)係阿瑞匹坦，日口服劑量係10 mg至250 mg；羅拉匹坦，日口服劑量係30 mg至270 mg或奈妥吡坦300mg/帕洛諾司瓊0.5mg，一天一次經口投與，各與日劑量等於推薦用於治療帕金森氏病之運動症狀之最大劑量之至多達10倍、至多達4.7倍或1.1倍至10倍的普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽組分(b)組合。

【0060】 較佳地，對於該在治療患者之抑鬱症(包括MDD)中之用

途，該NK1-拮抗劑組分(a)係阿瑞匹坦，日口服劑量係10 mg至250 mg；羅拉匹坦，日口服劑量係30 mg至270 mg或奈妥吡坦300mg/帕洛諾司瓊0.5mg，一天一次經口投與，各與日劑量等於用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索最大耐受劑量之1.1倍至10倍的普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽組分(b)組合。此類日劑量包括(但不限於)用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之1.1至10倍之劑量、用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之1.5至10倍之劑量、用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之2.5至10倍之劑量、用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之3至10倍之劑量、用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之4至10倍之劑量及用於單獨投與時治療抑鬱症之普拉克索之最大耐受劑量之6至10倍之劑量。

【0061】 對於其與普拉克索組合向罹患抑鬱症(包括MDD)之患者投與，以上NK1-拮抗劑中之各者調配於呈單位劑型之醫藥組合物中，該呈單位劑型之醫藥組合物包含作為活性成分之該NK1-拮抗劑與醫藥載劑或媒劑混合。

【0062】 詳言之，該醫藥組合物之該NK1-拮抗劑活性成分係選自由以下組成之群：阿瑞匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其每單位形式之量等於10 mg至250 mg阿瑞匹坦；福沙匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其每單位形式之量等於10 mg至250 mg阿瑞匹坦；羅拉匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其每單位形式之量等於15 mg至270 mg羅拉匹坦；奈妥吡坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其每單位形式之量等於300 mg至600 mg奈妥吡坦；及奈妥吡坦-300/帕洛諾司瓊-0.5。

【0063】 有利地，該NK1-拮抗劑係阿瑞匹坦，其每單位形式之量係10 mg至250 mg；福沙匹坦葡甲胺，其每單位形式之量等於10 mg至250 mg阿瑞匹坦；或羅拉匹坦，其每單位形式之量係15 mg至270 mg或30 mg至270 mg。

【0064】 如上文所述，藉由使用NK1-拮抗劑與普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的組合，有可能在維持具有最小不良反應之有效的普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物日劑量的情況下治療罹患MDD之患者。

【0065】 因此，為確保確定、安全且同時投與該等NK1-拮抗劑及該普拉克索，本發明提供一種由呈單位劑型之醫藥組合物組成之固定劑量組合，該呈單位劑型之醫藥組合物包含每單位形式有效量之該NK1-拮抗劑及每單位形式有效量之普拉克索與醫藥載劑或媒劑混合。

【0066】 此等NK1-拮抗劑/普拉克索固定劑量組合描述於以下「本發明之第四態樣」部分中。

【0067】

普拉克索組分(b)

如定義中所陳述，術語「普拉克索」一般表示呈游離鹼(普拉克索)形式或呈其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物形式之(S)-6-丙胺基-4,5,6,7-四氫-1,3-苯并噻唑-2-胺，包括單水合二鹽酸普拉克索，其每單位形式之劑量及其日劑量以單水合二鹽酸普拉克索之等效物表示。

【0068】 在本發明中亦包括普拉克索之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0069】 該普拉克索之醫藥學上可接受之鹽之說明性實例包括與無

機酸之酸加成鹽，該無機酸係諸如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物，或與有機酸之酸加成鹽，該有機酸係諸如甲酸、乙酸、丙酸、乙二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、碳酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、天冬胺酸、麩胺酸及其類似物。溶劑化劑一般係水。

【0070】 在普拉克索及其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物中，市售單水合二鹽酸普拉克索較佳，但普拉克索鹼較佳可用於一些情況，例如用於經皮治療系統中。舉例而言，WO 2012/0140604及WO 2008/122638 (其中各者之內容以全文引用的方式併入本文中)中所揭示之包含單水合二鹽酸普拉克索的穩定醫藥組合物；及US 8,399,016 (其以全文引用的方式併入本文中)中所揭示之包含單水合二鹽酸普拉克索的持續釋放組合物，可適用於與NK1-拮抗劑組合用於治療抑鬱症(包括MDD)。

【0071】 如定義中所述，普拉克索之有效日劑量係等於至少單水合二鹽酸普拉克索之批准用於治療PD之日劑量的劑量。該批准日劑量係0.375 mg至4.5 mg。然而，在此說明，根據本發明，NK1-拮抗劑與該普拉克索之組合使得投與日劑量高達批准用於治療帕金森氏病而無任何不良作用之日劑量的單水合二鹽酸普拉克索，且亦使得投與比該批准劑量高且亦高得多的單水合二鹽酸普拉克索日劑量。舉例而言，普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽之劑量可為等於推薦用於治療帕金森氏病之症狀(諸如運動症狀)之最大劑量之至多達10倍、至多達4.7倍、或1.1倍至10倍之日劑量。

【0072】 普拉克索之有效日劑量亦可為等於至少單水合二鹽酸普拉克索之用於治療PD之症狀(諸如運動症狀)之最大耐受劑量的劑量。舉例而

言，普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽之有效日劑量可為等於至少等於單水合二鹽酸普拉克索之用於單獨投與治療抑鬱症之最大耐受劑量的劑量之1.1至10倍日劑量。此類有效日劑量包括(但不限於)等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之1.1至10倍之劑量的劑量、用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之1.5至10倍的劑量、等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之2.5至10倍之劑量的劑量、等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之3至10倍之劑量的劑量、等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之4至10倍之劑量的劑量及等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之6至10倍之劑量的劑量。

【0073】對於與如以上「NK1-拮抗劑組分(a)」部分中所述之NK1-拮抗劑組合治療抑鬱症(包括MDD)，將普拉克索調配於醫藥組合物中，該醫藥組合物含量等於0.125 mg至45 mg單水合二鹽酸普拉克索之該普拉克索與醫藥載劑或媒劑混合。該組合物以0.375 mg至45 mg之日劑量，與1 µg至600 mg、通常為1 mg至600 mg日劑量之NK1-拮抗劑組合投與需要該治療之患者。

【0074】詳言之，在該與NK1-拮抗劑之組合中，可視耐受性(與NK1-拮抗劑組合)而定，向罹患抑鬱症(包括MDD)之患者(包括小兒患者)投與單水合二鹽酸普拉克索，其日劑量等於0.375 mg至45 mg、大於4.5 mg至45 mg、5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg、10 mg至45 mg、13 mg至45 mg或15 mg至45 mg、通常0.375 mg至21 mg、大於4.5 mg至21 mg、大於6 mg至21 mg、10 mg至21 mg、13 mg至21 mg或15 mg至21

mg之單水合二鹽酸普拉克索。

【0075】對於其向罹患抑鬱症(包括MDD)之患者與如上文「NK1-拮抗劑組分(a)」部分中所述之NK1-拮抗劑組合投與，將6-丙胺基-4,5,6,7-四氫-1,3-苯并噻唑-2-胺調配於呈單位劑型之醫藥組合物中，該呈單位劑型之醫藥組合物包含作為活性成分之該6-丙胺基-4,5,6,7-四氫-1,3-苯并噻唑-2-胺與醫藥載劑或媒劑混合。

【0076】根據本發明，普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物呈單位劑型之醫藥組合物，該呈單位劑型之醫藥組合物包含每單位形式之量等於0.125 mg至45 mg單水合二鹽酸普拉克索之該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0077】對於其與NK1-拮抗劑組合用於治療抑鬱症(包括MDD)之用途，普拉克索調配於呈單位劑型之醫藥組合物中，該呈單位劑型之醫藥組合物包含每IR或ER形式之量(包括在滴定時段期間待使用之低劑量)等於0.125 mg至45 mg、有利地大於4.5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg、10 mg至45 mg、13 mg至45 mg或15 mg至45 mg之單水合二鹽酸普拉克索的該普拉克索。

【0078】詳言之，該醫藥組合物組分(b)包含在IR調配物中每單位形式之量等於0.125 mg至22.5 mg、通常1.5 mg至22.5 mg、大於3 mg至22.5 mg、5 mg至22.5 mg、6.5 mg至22.5 mg或7.5 mg至22.5 mg之單水合二鹽酸普拉克索，或在ER調配物中每單位形式之量等於0.375 mg至45 mg、大於4.5 mg至45 mg、5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg、10 mg至45 mg、13 mg至45 mg、或15 mg至45 mg之單水合二鹽酸普拉克索的作為活性成分之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽。該等每單位形式之量包

括在滴定時段期間使用該等單元形式之低量。

【0079】 在一較佳實施例中，為提供用高普拉克索劑量治療抑鬱症(包括MDD)，本發明提供一種呈單位劑型之醫藥組合物，該呈單位劑型之醫藥組合物包含每單位形式之量等於15 mg至45 mg、15 mg至30 mg或15 mg至21 mg之單水合二鹽酸普拉克索的作為活性成分之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽與醫藥載劑或媒劑混合。

【0080】 如上文所述，NK1-拮抗劑與普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的組合可用以藉由在極少不良作用下維持治療有效普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物日劑量來治療罹患抑鬱症(包括MDD)之患者。

【0081】 為提供同時投與該NK1-拮抗劑及該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，本發明亦提供一種包含呈單位劑型之醫藥組合物之固定劑量組合，該呈單位劑型之醫藥組合物包含作為活性成分之NK1-拮抗劑；及普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，與醫藥載劑或媒劑混合。

【0082】 NK1-拮抗劑普拉克索固定劑量組合描述於以下「醫藥組合物」部分中。

【0083】

本發明之第一態樣

根據第一態樣，本發明包括一種以普拉克索來安全治療罹患抑鬱症之患者之抑鬱症(包括MDD)之方法，其係藉由向該等患者同時投與NK1-拮抗劑來實現。

【0084】 更特定言之，本發明提供一種用於治療罹患抑鬱症(包括

MDD)之患者之方法，其包含向需要該治療之患者投與有效劑量之該NK1-拮抗劑與有效日劑量之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽組合。

【0085】 根據一較佳實施例，

該NK1-拮抗劑係選自由以下組成之群：阿瑞匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、福沙匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、羅拉匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物、奈妥吡坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物及奈妥吡坦-300/帕洛諾司瓊-0.5；各日劑量描述於「NK1-拮抗劑組分(a)」部分中，但其中改為每天或每2-4天一次提供奈妥吡坦-300/帕洛諾司瓊-0.5；及

該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽以如上文「普拉克索組分(b)」部分中所述之日劑量投與。

【0086】 根據一有利實施例，在本發明方法中，NK1-拮抗劑係阿瑞匹坦、福沙匹坦葡甲胺或羅拉匹坦，且普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物為單水合二鹽酸普拉克索，各日劑量描述於對應部分中。

【0087】 在實現本發明方法時，此等NK1-拮抗劑之日劑量至少高達根據該治療或預防之當前方案用於預防或治療經歷外科手術或癌症化學療法之患者之噁心及嘔吐之日劑量。該日劑量為1 μ g至600 mg、通常為1 mg至600 mg或1 mg至300 mg。

【0088】 普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物日劑量等於0.375 mg至45 mg之單水合二鹽酸普拉克索，包括在滴定時段期間所用之日劑量。

【0089】 選自由以下組成之群的NK1-拮抗劑係特別有利的NK1-拮抗劑：阿瑞匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物及羅拉匹坦及其醫藥

學上可接受之鹽及溶劑合物。

【0090】 較佳地，在該組合中，該NK1-拮抗劑係阿瑞匹坦，且該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係單水合二鹽酸普拉克索。

【0091】 詳言之，該組合中之該NK1-拮抗劑係有效日劑量10 mg至250 mg之阿瑞匹坦，且該組合中之該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係有效日劑量在選自由以下組成之群的範圍內之單水合二鹽酸普拉克索：大於4.5 mg至45 mg、5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg、10 mg至45 mg、13 mg至45 mg或15 mg至45 mg。

【0092】 在實現本發明方法(或用途)時，該NK1-拮抗劑及該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物各調配於呈單位劑型之醫藥組合物中，該呈單位劑型之醫藥組合物分別包含各混合醫藥載劑或媒劑該NK1-拮抗劑及該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0093】 該NK1-拮抗劑及該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物亦可呈共調配於呈單位劑型之醫藥組合物中之固定劑量組合，該呈單位劑型之醫藥組合物包含每單位形式有效量之該NK1-拮抗劑及每單位形式有效量之該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，與醫藥載劑或媒劑混合。此固定劑量組合將描述於下文本發明之第四態樣中。

【0094】 該NK1-拮抗劑及該普拉克索之每單位形式之劑量分別在描述於以上「NK1-拮抗劑組分(a)及「普拉克索組分(b)」部分中。

【0095】 詳言之，在該組合物中，該NK1-拮抗劑以1 µg至600 mg或1 mg至600 mg之每單位形式之量存在。

【0096】 在該組合物中，該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以等於0.125 mg至45 mg或0.125 mg至21 mg之單水合二鹽酸普拉

克索之每單位形式之量存在。

【0097】 詳言之，該醫藥組合物之該NK1-拮抗劑活性成分係選自由以下組成之群：阿瑞匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其每單位形式之量等於10 mg至250 mg阿瑞匹坦；福沙匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其每單位形式之量等於10 mg至250 mg阿瑞匹坦；羅拉匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其每單位形式之量等於15 mg至270 mg羅拉匹坦；奈妥吡坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其每單位形式之量等於300 mg至600 mg；及奈妥吡坦-300/帕洛諾司瓊-0.5。有利地，該NK1-拮抗劑係阿瑞匹坦，其每單位形式之量係10 mg至250 mg；福沙匹坦葡甲胺，其每單位形式之量等於10 mg至250 mg阿瑞匹坦；或羅拉匹坦，其每單位形式之量係15 mg至270 mg或30 mg至270 mg。

【0098】 每單位形式之該普拉克索劑量由等於選自由以下組成之群的範圍之每單位形式之量組成或包括其：0.125 mg至45 mg、大於4.5 mg至45 mg、5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg、10 mg至45 mg、13 mg至45 mg及15 mg至45 mg之單水合二鹽酸普拉克索。

【0099】 根據一實施例，在本發明方法中，NK1-拮抗劑係阿瑞匹坦或羅拉匹坦，且普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係以等於批准用於減輕PD之症狀(諸如運動症狀)之最大推薦單水合二鹽酸普拉克索劑量之至多達10倍、至多達4.7倍或1.1倍至10倍的日劑量投與。

【0100】 根據另一實施例，在本發明方法中，NK1-拮抗劑係阿瑞匹坦或羅拉匹坦，且普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以等於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索劑量之最大耐受劑量之由

1.1倍至10倍之劑量的日劑量投與。此類日劑量包括(但不限於)等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之1.1至10倍之劑量的日劑量、用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之1.5至10倍的劑量、等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之2.5至10倍之劑量的日劑量、等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之3至10倍之劑量的日劑量、等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之4至10倍之劑量的日劑量及等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之6至10倍之劑量的日劑量。

【0101】 根據此實施例，在該方法(或用途)中，向該患者投與前述有效日劑量之該NK1-拮抗劑與向該患者投與日劑量等於大於4.5 mg至21 mg、通常大於6 mg至21 mg、10 mg至21 mg、13 mg至21 mg或15 mg至21 mg之單水合二鹽酸普拉克索的普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的組合。

【0102】 較佳地，根據此實施例，在用於治療抑鬱症(包括MDD)之方法中，在根據本發明之成年患者中，該NK1-拮抗劑係日口服劑量係10 mg至250 mg之阿瑞匹坦；或日口服劑量係30 mg至270 mg之羅拉匹坦，組合與大於4.5 mg至21 mg、通常大於6 mg至21 mg、10 mg至21 mg、13 mg至21 mg或15 mg至21 mg之單水合二鹽酸普拉克索對應的有效日口服劑量之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0103】

本發明之第二態樣

根據一第二態樣，本發明提供一種NK1-拮抗劑，其與普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物組合用於治療需要該治療之患者之抑鬱症(包括MDD)。

【0104】 詳言之，本發明之此第二態樣係提供

(a) NK1-拮抗劑，以及

(b) 普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其劑量(呈單水合二鹽酸普拉克索)係推薦用於減輕帕金森氏病之症狀(諸如運動症狀)之最大單水合二鹽酸普拉克索日劑量之至多達10倍、至多達4.7倍或1.1倍至10倍，

其用於治療患者之抑鬱症(包括MDD)。

【0105】 根據本發明之此第二態樣，「NK1-拮抗劑組分(a)」部分中所述之NK1-拮抗劑中之任一者通常可以單位劑型使用。

【0106】 詳言之，本發明之此第二態樣提供一種每單位形式之量係1 μ g至600 mg、通常1 mg至600 mg或1 mg至300 mg之NK1-拮抗劑，其與等於0.375 mg至45 mg之單水合二鹽酸普拉克索的每日劑量之該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物(包括滴定時段中所用之低劑量)組合使用，用於治療需要該治療之患者之抑鬱症(包括MDD)。

【0107】 對於根據本發明之此第二態樣的用途，該等NK1-拮抗劑之日劑量至少高達根據該治療或預防之當前方案用於預防或治療經歷外科手術或癌症化學療法之患者之噁心及嘔吐之日劑量。該日劑量在1 μ g至600 mg、通常係1 mg至600 mg或1 mg至300 mg範圍內。

【0108】 對於根據本發明之其用於治療抑鬱症(包括MDD)之用途，向需要該治療之患者投與如「NK1-拮抗劑組分(a)」部分中所述之前述有

效日劑量之NK1-拮抗劑與如「普拉克索組分(b)」部分中所述之前述有效日劑量之普拉克索組合。

【0109】通常，對於根據此第二態樣之其用途，本發明以醫藥組合物提供該NK1-拮抗劑組分(a)，該醫藥組合物包含作為活性成分之該NK1-拮抗劑與醫藥載劑或媒劑混合，其與亦呈與醫藥載劑或媒劑混合之待以日劑量等於推薦用於減輕帕金森氏病之運動症狀(此類運動症狀)之最大單水合二鹽酸普拉克索日劑量之至多達10倍、至多達4.7倍或1.1倍至10倍投與該患者之醫藥組合物的普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物組分(b)組合，以用於治療患者之抑鬱症(包括MDD)。

【0110】作為根據此第二態樣之另一用途，本發明以醫藥組合物提供NK1-拮抗劑組分(a)，該醫藥組合物包含作為活性成分之該NK-1拮抗劑與醫藥載劑或媒劑混合，其與亦呈與醫藥載劑或媒劑混合之待以日劑量等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索劑量之最大耐受劑量至多達1.1倍至10倍劑量投與該患者之醫藥組合物的普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物組分(b)組合用於治療患者之抑鬱症(包括MDD)。此類日劑量包括(但不限於)等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之1.1至10倍之劑量的日劑量、等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之1.5至10倍之劑量的日劑量、等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之2.5至10倍之劑量的日劑量、等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之3至10倍之劑量的日劑量、等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之4至10倍之劑量的日劑量及等於用於單獨投與時治療

抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之6至10倍之劑量的日劑量。

【0111】 呈單位劑型之該醫藥組合物包含1 μ g至600 mg之量的該NK1-拮抗劑組分(a)與醫藥載劑或媒劑混合，且與劑量係呈單水合二鹽酸普拉克索批准用於減輕PD之症狀(諸如運動症狀)之日劑量的至多達10倍、至多達4.7倍或1.1倍至10倍之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物組分(b)組合，以用於治療患者之抑鬱症(包括MDD)。

【0112】 呈單位劑型之該醫藥組合物包含1 μ g至600 mg之量的該NK1-拮抗劑組分(a)醫藥載劑或媒劑與混合，且與劑量係呈單水合二鹽酸普拉克索之用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量的1.1倍至10倍之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物組分(b)組合用於治療患者之抑鬱症(包括MDD)。此類劑量包括(但不限於)等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之1.1至10倍之劑量的日劑量、等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之1.5至10倍之劑量的日劑量、等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之2.5至10倍之劑量的日劑量、等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之3至10倍之劑量的日劑量、等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之4至10倍之劑量的日劑量及等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之6至10倍之劑量的日劑量。

【0113】 根據一實施例，每單位形式之量係1 μ g至600 mg之該NK1-拮抗劑與亦呈單位劑型之醫藥組合物之普拉克索組合用於治療患者

之抑鬱症(包括MDD)，該呈單位劑型之醫藥組合物包含每單位形式之量等於0.125 mg至45 mg、大於4.5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg、10 mg至45 mg、13 mg至45 mg或15 mg至45 mg單水合二鹽酸普拉克索之該普拉克索，其待以等於0.375 mg至45 mg、大於4.5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg、10 mg至45 mg、13 mg至45 mg或15 mg至45 mg單水合二鹽酸普拉克索之日劑量投與該患者。

【0114】 詳言之，該NK1-拮抗劑係選自由以下組成之群：阿瑞匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其每單位形式之量等於10 mg至250 mg阿瑞匹坦；福沙匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其每單位形式之量等於10 mg至250 mg阿瑞匹坦；羅拉匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其每單位形式之量等於15 mg至270 mg羅拉匹坦；奈妥吡坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其每單位形式之量等於300 mg至600 mg；及奈妥吡坦-300/帕洛諾司瓊-0.5。

【0115】 有利地，該NK1-拮抗劑係阿瑞匹坦，其每單位形式之量係10 mg至250 mg；福沙匹坦葡甲胺，其每單位形式之量等於10 mg至250 mg阿瑞匹坦；或羅拉匹坦，其每單位形式之量係15 mg至270 mg或30 mg至270 mg。

【0116】 該組合中之普拉克索可以IR或ER形式調配於醫藥組合物中，每單位形式之量如「普拉克索組分(b)」部分中所述，且以前述日劑量在IR調配物下每天兩至三次或在ER調配物每天一次與NK1-拮抗劑組合投與。

【0117】

本發明之第三態樣

根據此第三態樣，本發明提供NK1-拮抗劑之用途，其用於製備與普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物組合用於治療需要該治療之患者抑鬱症(包括MDD)之藥劑。

【0118】 本發明之此第三態樣係提供該NK1-拮抗劑組分(a)之用途，其用於製備由包含1 µg至600 mg之量的作為活性成分之該NK1-拮抗劑與醫藥載劑或媒劑混合之醫藥組合物組成之藥劑，該藥劑與日劑量(呈單水合二鹽酸普拉克索)係批准用於減輕PD症狀(諸如運動症狀)之日劑量之至多達10倍、至多達4.7倍或1.1倍至10倍的普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物組分(b)組合，以用於治療患者之抑鬱症(包括MDD)。

【0119】 本發明之此第三態樣亦提供該NK1-拮抗劑組分(a)之用途，其用於製備由包含1 µg至600 mg之量的作為活性成分之該NK1-拮抗劑與醫藥載劑或媒劑混合之醫藥組合物組成之藥劑，該藥劑與日劑量(呈單水合二鹽酸普拉克索)係用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索劑量之最大耐受劑量之1.1倍至10倍的普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物組分(b)組合用於治療患者之抑鬱症(包括MDD)。此類日劑量包括(但不限於)等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之1.1至10倍之劑量的日劑量、等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之1.5至10倍之劑量的日劑量、等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之2.5至10倍之劑量的日劑量、等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之3至10倍之劑量的日劑量、等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之4至10倍之劑量的日劑量及等於用於單獨投與時治療抑鬱症之單水

合二鹽酸普拉克索之最大耐受劑量之6至10倍之劑量的日劑量。

【0120】 對於此用途，該NK1-拮抗劑調配於由以下組成或包含以下之藥劑中：待向罹患抑鬱症(包括MDD)之患者投與之呈單位劑型之醫藥組合物與亦呈單位劑型之醫藥組合物之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之組合。

【0121】 用於治療患者之抑鬱症(包括MMD)的由醫藥組合物之組合組成或包含其之以上藥劑通常呈IR或ER調配物中之單位劑型形式，且該等組合物中之各者可包含

(a) 該NK1-拮抗劑與醫藥載劑或媒劑混合，及/或

(b) 該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，與醫藥載劑或媒劑混合，或

(a/b) 固定劑量組合之該NK1-拮抗劑與該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，該固定劑量組合包含該NK1-拮抗劑及該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，與醫藥載劑或媒劑混合。

【0122】 由醫藥組合物之組合組成或包含其之此等藥劑(各醫藥組合物包含組分(a)及/或組分(b)或(a/b)固定劑量組合)適用且用於治療患者之抑鬱症(包括MMD)。

【0123】 因此，本發明之此第三態樣提供NK1-拮抗劑之用途，其用於製備呈單位劑型之醫藥組合物，該呈單位劑型之醫藥組合物包含與醫藥載劑或媒劑混合之1 μ g至600 mg之每單位形式之量的(用途為)用於治療需要該治療之患者之抑鬱症(包括MDD)之作為活性成分之該NK1-拮抗劑與亦呈單位劑型之醫藥組合物形式之普拉克索組合，該呈單位劑型之醫藥組合物形式之普拉克索包含與醫藥載劑或媒劑混合之每單位形式之量等於

0.125 mg至45 mg之單水合二鹽酸普拉克索的該普拉克索，其待以等於0.375 mg至45 mg之單水合二鹽酸普拉克索之日劑量投與該患者。

【0124】 如上文所述，以上普拉克索劑量範圍(每日及每單位形式)包括滴定時段期間待使用之低劑量。

【0125】 詳言之，在該醫藥組合中，

(a) 該NK1-拮抗劑以1 µg至600 mg之每單位形式之量存在於該組合物中，其待以1 mg至600 mg之日劑量投與；及

(b) 該普拉克索組分(b)以等於0.125 mg至45 mg、大於4.5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg、10 mg至45 mg、13 mg至45 mg或15 mg至45 mg之每單位形式之量存在於該組合物中，其待以等於0.375 mg至45 mg、較佳大於4.5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg、10 mg至45 mg、13 mg至45 mg或15 mg至45 mg之單水合二鹽酸普拉克索之日劑量投與。

【0126】 根據此第三態樣之一實施例，本發明提供一種由醫藥組合組成或包含醫藥組合之藥劑，該醫藥組合包含以下作為組分：

組分(a) 呈單位劑型之醫藥組合物之NK1-拮抗劑，其包含每單位形式之量係1 mg至600 mg之作為活性成分之該NK1-拮抗劑與醫藥載劑或媒劑混合；及

組分(b) 呈單位劑型之醫藥組合物之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其包含每單位形式之量等於0.125 mg至21 mg之單水合二鹽酸普拉克索的作為活性成分之該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，與醫藥載劑或媒劑混合。

【0127】 可向罹患抑鬱症(包括MDD)之患者投與根據本發明之此第三態樣之醫藥組合，旨在尋找及採用治療功效高於用於或此項技術中已知

用於各患者之迄今為止未實現之該抑鬱症(包括MDD)之症狀的治療或緩解之安全且有效的普拉克索日劑量。通常，向罹患抑鬱症(包括MDD)之該患者同時或依序投與組分(a)及組分(b)。

【0128】 前述NK1-拮抗劑中任一者可用作根據本發明之此第三態樣之組合的醫藥組合物組分(a)之活性成分。較佳地，該NK1-拮抗劑係選自由以下組成之群：阿瑞匹坦，其每單位形式之量係10 mg至250 mg；福沙匹坦二葡甲胺，其每單位形式之量係10 mg至150 mg，羅拉匹坦，其每單位形式之量係30 mg至270 mg及奈妥吡坦，其每單位形式之量係100 mg至600 mg。若該NK1-拮抗劑係奈妥吡坦，其每單位形式之量係100 mg至600 mg，則以上醫藥組合物組分(a)亦可包括作為第二活性成份之帕洛諾司瓊或其醫藥學上可接受之鹽，其每單位形式之量等於0.1 mg至0.5 mg之帕洛諾司瓊鹼。

【0129】 在醫藥組合物組分(b)中，普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之每單位形式之量等於0.125 mg至45 mg，尤其大於4.5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg、10 mg至45 mg、13 mg至45 mg或15 mg至45 mg之單水合二鹽酸普拉克索。

【0130】 詳言之，視安全性及耐受性(與NK1-拮抗劑組合)而定，用於治療抑鬱症(包括MDD)之每IR單位形式之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之劑量將在等於0.125 mg至22.5 mg、1.5至22.5 mg、大於3 mg至22.5 mg、5 mg至22.5 mg、6.5 mg至22.5 mg或10 mg至22.5 mg之單水合二鹽酸普拉克索之量範圍內。

【0131】 視耐受性(與該NK1-拮抗劑組合)而定，用於治療抑鬱症(包括MDD)之包括緩釋組合物及經皮治療系統(諸如經皮貼片)之ER調配

物中普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之每單位形式之劑量將在等於0.375 mg至45 mg、5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg、10 mg至45 mg、13 mg至45 mg或15 mg至45 mg之單水合二鹽酸普拉克索之量範圍內。

【0132】 根據一實施例，在醫藥組合物組分(b)中，普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之每單位形式之量等於0.125 mg至21 mg，尤其0.125 mg至小於1.6 mg、1.6 mg至21 mg、大於4.5 mg至21 mg或大於6 mg至21 mg之單水合二鹽酸普拉克索。

【0133】 詳言之，根據此實施例，視安全性及耐受性(與NK1-拮抗劑組合)而定，用於治療抑鬱症(包括MDD)之每IR單位形式之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之劑量將在等於1.6 mg至10.5 mg、1.8至10.5 mg、2.4 mg至10.5 mg或3 mg至10.5 mg之單水合二鹽酸普拉克索之量範圍內。

【0134】 視耐受性(與該NK1-拮抗劑組合)而定，根據此實施例之用於治療抑鬱症(包括MDD)之包括緩釋組合物及經皮治療系統(諸如經皮貼片)的ER調配物中每單位形式之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之劑量將在等於大於4.5 mg至21 mg，尤其4.8 mg至21 mg或大於6 mg至21 mg之單水合二鹽酸普拉克索之量的範圍內。

【0135】 在獨立(同時或依序)投與每單位形式有效量之該NK1-拮抗劑及每單位形式有效量之該普拉克索之情況下，其中之各者可封裝於包含該NK1-拮抗劑與醫藥載劑或媒劑混合於容器中；及該普拉克索與醫藥載劑或媒劑混合於另一獨立容器中之套組中。

【0136】 對於在與普拉克索組合治療抑鬱症(包括MDD)中之預期用

途，NK1-拮抗劑調配於醫藥組合物中，其中該NK1-拮抗劑與醫藥載劑或媒劑混合。

【0137】 對於其同時投與以用於治療抑鬱症(包括MDD)，該NK1-拮抗劑及該普拉克索亦可與醫藥載劑或媒劑一起調配於醫藥組合物(固定劑量組合)中。

【0138】

本發明之第四態樣

本發明之第四態樣提供

- NK1-拮抗劑之用途，其係用於製造用於治療抑鬱症(包括MDD)之呈由單位劑型之醫藥組合物組成或包含其之固定劑量組合的藥劑，該單位劑型包含每單位形式有效量之作為活性成分之該NK1-拮抗劑及每單位形式有效量之作為另一活性成分之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽與醫藥載劑或媒劑混合；

- NK1-拮抗劑之用途，其係用於製造用於治療抑鬱症(包括MDD)之呈由或基本上由以下組成之固定劑量組合的藥劑：包含每單位形式有效量之作為活性成分之該NK1-拮抗劑與醫藥載劑或媒劑混合之呈單位劑型之醫藥組合物；及包含每單位形式有效量之作為活性成分之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽與醫藥載劑或媒劑混合之呈單位劑型之醫藥組合物；

- 呈用於治療抑鬱症(包括MDD)之固定劑量組合之該藥劑；及

- 一種用於治療需要該治療之患者之抑鬱症(包括MDD)之方法，該方法包含向該患者投與呈固定劑量組合之該藥劑。

【0139】 對於此方法(或用途)，本發明提供一種呈由呈單位劑型之醫藥組合物組成或包含其之固定劑量組合之藥劑，該呈單位劑型之醫藥組

合物包含

(a) NK1-拮抗劑，其每單位形式之量係1 μ g至600 mg；及

(b) 普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽，其量等於0.125 mg至45 mg之單水合二鹽酸普拉克索，

與醫藥載劑或媒劑混合，用於治療需要該治療之患者之抑鬱症(包括MDD)。

【0140】 根據本發明之第四態樣之此實施例，「NK1-拮抗劑組分(a)」部分中所述之NK1-拮抗劑中之任一者可用作如該部分中所述之每單位形式之量的該醫藥組合物之組分(a)，其呈與如上文「普拉克索組分(b)」部分中所述之每單位形式之量的普拉克索組分(b)之固定劑量組合，與醫藥載劑或媒劑混合。

【0141】 對於此方法(或用途)，本發明提供一種呈由以下組成或包含以下之固定劑量組合之藥劑：

(a) 包含1 μ g至600 mg之每單位形式之量的NK1-拮抗劑與醫藥載劑或媒劑混合之呈單位劑型之醫藥組合物；及

(b) 含量等於0.125 mg至45 mg之單水合二鹽酸普拉克索的普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽與醫藥載劑或媒劑混合之呈單位劑型之醫藥組合物；

其用於治療需要該治療之患者之抑鬱症(包括MDD)。

【0142】 根據此實施例，「NK1-拮抗劑組分(a)」部分中所述之NK1-拮抗劑中之任一者可以如該部分中所述每單位形式之量用於醫藥組合物(a)中，且如上文「普拉克索組分(b)」部分中所述之普拉克索可以如所其中所述之每單位形式之量用於醫藥組合物(b)中。

【0143】 根據一實施例，該NK1-拮抗劑組分(a)或醫藥組合物(a)中之NK-1拮抗劑係選自由以下組成之群：阿瑞匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其每單位形式之量等於10 mg至250 mg之阿瑞匹坦；福沙匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其每單位形式之量等於10 mg至250 mg之阿瑞匹坦；羅拉匹坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其每單位形式之量等於15 mg至270 mg之羅拉匹坦；及奈妥吡坦及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物，其每單位形式之量等於300 mg至600 mg；且該普拉克索組分(b)或醫藥組合物(b)中之普拉克索之每單位形式之量等於選自由以下組成之群的範圍：0.125 mg至45 mg、大於4.5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg、10 mg至45 mg、13 mg至45 mg及15 mg至45 mg之單水合二鹽酸普拉克索。

【0144】 在本文所述之醫藥組合物中，NK1-拮抗劑通常呈IR單位形式，且該普拉克索可呈IR單位形式或較佳呈ER單位形式。該等單元形式描述於以下「調配物」部分中。

【0145】 根據一實施例，該固定劑量組合包含醫藥組合物或由其組成，該醫藥組合物包含

(a) 該NK1-拮抗劑，其每單位形式之量係1 µg至600 mg；及

(b) 普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其每單位形式之量等於0.125 mg至21 mg，

與醫藥載劑或媒劑混合，且用於治療患者之抑鬱症(包括MDD)。

【0146】 根據一實施例，該固定劑量組合包含以下或由以下組成：

(a) 包含1 µg至600 mg之每單位形式之量的該NK1-拮抗劑與醫藥載劑或媒劑混合之醫藥組合物；及

(b) 包含等於0.125 mg至21 mg之每單位形式之量的普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥載劑或媒劑混合之醫藥組合物；

其用於治療患者之抑鬱症(包括MDD)。

【0147】 根據此實施例，對於該等用途及方法，在固定劑量組合中，將1 µg至600 mg、通常1 mg至600 mg之量的該NK1-拮抗劑及等於0.125 mg至21 mg、尤其0.125 mg至小於1.6 mg、1.6 mg至21 mg、大於4.5 mg至21 mg或大於6 mg至21 mg之單水合二鹽酸普拉克索之每單位形式之量的該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物混合於一起且與醫藥載劑或媒劑混合調配於待投與罹患抑鬱症(包括MDD)之患者之醫藥組合物中。

【0148】

調配物

NK1-拮抗劑可調配於醫藥組合物中，其中該NK1-拮抗劑與醫藥載劑或媒劑混合。普拉克索亦可調配於醫藥組合物中，其中該普拉克索與醫藥載劑或媒劑混合。

【0149】 在本發明之包括固定劑量組合之以上組合中，在IR或ER調配物中，單水合二鹽酸普拉克索中之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之每單位形式之劑量係0.125 mg至45 mg。通常，亦即在大多數待用該組合治療之罹患抑鬱症(包括MDD)之患者中，該劑量將在0.125 mg至21 mg、尤其0.125 mg至小於1.6 mg、有利地1.6 mg至21 mg、1.8 mg至21 mg、2.4 mg至21 mg、3 mg至21 mg、更有利地大於4.5 mg至21 mg、較佳大於6 mg至21 mg、10 mg至21 mg、13 mg至21 mg或15 mg至21 mg範圍內。

【0150】 由此說明，每IR單位形式之劑量等於0.125 mg至小於1.6 mg、尤其0.125 mg至1.5 mg之每單位形式之單水合二鹽酸普拉克索劑量的普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物可在成年患者或小兒患者之治療開始用作滴定劑量，且需要至少高於1.5 mg每IR單位形式之最大批准劑量(高1.08倍至7倍)的每IR單位形式之劑量以治療成年患者之抑鬱症。因此，為能夠投與大於每天4.5 mg至21 mg、有利地每天5 mg至21 mg、較佳每天6 mg至21 mg或15 mg至21 mg之日劑量的普拉克索與NK1-拮抗劑組合，需要新穎IR調配物以治療罹患抑鬱症(包括MDD)之患者。

【0151】 詳言之，視安全性及耐受性(與NK1-拮抗劑組合)而定，用於治療抑鬱症(包括MDD)之每IR單位形式之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之劑量將在等於1.6 mg至10.5 mg、1.8至10.5 mg、2.4 mg至10.5 mg、大於3 mg至10.5 mg、至多達7.5 mg至10.5 mg之單水合二鹽酸普拉克索之量的範圍內。

【0152】 視安全性及耐受性(與NK1-拮抗劑組合)而定，用於治療抑鬱症(包括MDD)之每ER單位形式之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之劑量將在等於大於4.5 mg至21 mg、有利大於6 mg至21 mg、至多達15 mg至21 mg之單水合二鹽酸普拉克索之量的範圍內。

【0153】 若NK1-拮抗劑係阿瑞匹坦，則每單位形式之劑量將在10 mg至250 mg範圍內。

【0154】 若NK1-拮抗劑係羅拉匹坦，則與以上每單位形式之劑量的普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽組合之每單位形式之劑量將在30 mg至270 mg範圍內。

【0155】 耐受大於21 mg至45 mg或甚至更高之每單位形式之普拉克

索劑量的患者將主要克服滴定階段且將由其醫師有規律地追蹤。

【0156】 對於其用於治療抑鬱症(包括MDD)之投與，該NK1-拮抗劑及普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物各與醫藥載劑或媒劑混合調配於醫藥組合物中。

【0157】 在用於口服、皮下、靜脈內、經皮或局部投藥之本發明之醫藥組合物中，該等活性成分較佳與經典醫藥載劑或媒劑混合以劑量單位之形式投與，如上文所述。

【0158】 向罹患抑鬱症(包括MDD)之患者同時或依序投與由此獲得之醫藥組合物。

【0159】 該NK1-拮抗劑及該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物亦可以由醫藥組合物組成之固定劑量組合調配於一起，該醫藥組合物包含該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及該NK1-拮抗劑與醫藥載劑或媒劑混合。

【0160】 待投與患者之劑量，亦即單次劑量中活性成分之量(每單位形式之量)可視患者之年齡、體重及健康狀況而大大變化。

【0161】 此劑量包括根據該NK1-拮抗劑之效力及患者之年齡投與1 µg至600 mg、通常1 mg至600 mg或1 mg至300 mg之NK1-拮抗劑劑量

【0162】 一般而言，視安全性及耐受性(與NK1-拮抗劑組合)而定，普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之劑量係呈單水合二鹽酸普拉克索，每IR單位形式之量為0.125 mg至22.5 mg、大於1.5 mg至22.5 mg、3 mg至22.5 mg、5 mg至22.5 mg、6.5 mg至22.5 mg或7.5 mg至22.5 mg，且包括以待用於滴定時段之每IR單位形式之劑量。

【0163】 一般而言，視安全性及耐受性(與NK1-拮抗劑組合)而定，

每單位形式呈單水合二鹽酸普拉克索之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之劑量係在0.125 mg至45 mg、大於4.5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg、10 mg至45 mg、13 mg至45 mg或15 mg至45 mg之量範圍。

【0164】通常，視安全性及耐受性(與NK1-拮抗劑組合)而定，每IR單位形式呈單水合二鹽酸普拉克索之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之劑量係在0.125 mg至10.5 mg、1.6 mg至10.5 mg、3 mg至10.5 mg、5 mg至10.5 mg、6.5 mg至10.5 mg或7.5 mg至10.5 mg之量範圍。

【0165】視耐受性(與該NK1-拮抗劑組合)而定，呈ER調配物(包括緩釋組合物及經皮治療系統(諸如經皮貼片))中之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之每單位形式之劑量通常等於0.375 mg至21 mg、大於4.5 mg至21 mg、大於6 mg至21 mg、10 mg至21 mg、13 mg至21 mg或15 g至21 mg之單水合二鹽酸普拉克索之範圍內。

【0166】如上文所述，每單位形式之普拉克索劑量包括尤其在滴定普拉克索日劑量之情況下或在用於治療小兒抑鬱患者之不太常見情況下可用的低劑量。

【0167】本發明之醫藥組合物呈與典型賦形劑一起調配之適用於不同投與方式之單位形式，如上文所述。該等單位形式係根據習知技術製造，使得例如在同一單位形式中NK1-拮抗劑之調配物呈IR形式且單水合二鹽酸普拉克索之調配物呈ER形式。特別有利的是呈以下形式之調配物：錠劑、多刻痕錠劑、多層錠劑、包衣錠劑、口服崩解錠劑、緩釋錠劑、硬或軟膠囊、多隔室膠囊、緩釋膠囊、用於經皮投與之貼片、液體口

服溶液、呈預定單位形式之糖漿或懸浮液，及用於靜脈內或皮下投與之小瓶。

【0168】醫藥組合物可以諸如錠劑或明膠膠囊之口服單位形式調配，其中普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物或NK1-拮抗劑或兩種活性成分與載體或媒劑混合，該載體或媒劑可包括稀釋劑，諸如纖維素、右旋糖、乳糖、甘露糖醇、山梨糖醇或蔗糖；潤滑劑，諸如酸、硬脂酸鈣或硬脂酸鎂、聚乙二醇、二氧化矽或滑石；及必要時黏合劑，諸如矽酸鎂鋁、明膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉或聚乙烯吡咯啉酮。

【0169】該等口服形式可為包覆有蔗糖或各種聚合物之錠劑；或可替代地，錠劑可藉由使用以下來製造：載劑，諸如丙烯酸及甲基丙烯酸聚合物及共聚物；纖維素衍生物，諸如羥基丙基乙基纖維素；或其他適當材料，以藉由逐漸釋放預定量之普拉克索(或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)或NK1-拮抗劑或兩種活性成分而具有延長或延緩之活性。口服調配物亦可呈使得可緩釋普拉克索(或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)或NK1-拮抗劑或兩種活性成分之膠囊形式。

【0170】如上文所提及，該等口服單位形式亦可為錠劑或膠囊，其中活性成分中之一者呈IR調配物形式且另一者呈ER-調配物形式。舉例而言，該單位形式包含呈IR調配物形式之阿瑞匹坦或羅拉匹坦及呈ER調配物形式之單水合二鹽酸普拉克索，各每單位形式之量如上文所述。

【0171】醫藥組合物亦可以TTS (諸如貼片調配物)調配，其中活性成分或活性成分之混合物可包含佐劑，諸如D-山梨糖醇、明膠、高嶺土(kaolin)、對羥基苯甲酸甲酯、聚山梨醇酯80、丙二醇、對羥基苯甲酸丙酯、聚維酮、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸鈉、酒石酸、二氧化鈦及純化

水。貼片調配物亦可含有皮膚滲透增強劑，諸如乳酸酯(例如乳酸十二烷基酯)、三乙酸甘油酯或二乙二醇單乙醚。

【0172】 因此，舉例而言，較佳呈游離鹼形式之普拉克索可以TTS調配，通常整天經皮遞送如「普拉克索組分(b)」部分中所述之普拉克索有效劑量；及較佳與如下所述NK1-拮抗劑調配，r，

- 阿瑞匹坦可以口服IR形式調配，
- 福沙匹坦葡甲胺可調配於注射用小瓶中，及
- 羅拉匹坦可以口服IR單位形式調配，

各以如「NK1-拮抗劑組分(a)」部分中所述之每單位形式之劑量。

【0173】 在小兒或肥胖患者之情況下，可基於體重決定NK1-拮抗劑日劑量。因此，舉例而言阿瑞匹坦可以0.67至2 mg/kg之日劑量投與。

【0174】

實例

實例1：

在存在或不存在單次口服劑量之阿瑞匹坦之情況下接受單次口服劑量之單水合二鹽酸普拉克索(「普拉克索」)的受試者中進行I期研究。該研究為單中心、單盲研究。

【0175】 該研究之目的係證明阿瑞匹坦可安全地使普拉克索之胃腸副作用減弱，該普拉克索係以等於或高於批准用於治療帕金森氏病或臨床試驗中顯示治療抑鬱症有效之彼等劑量的劑量給與。

【0176】 為參與研究，參與者具有以下入選/排除關鍵準則：

【0177】

關鍵包括準則

1. 年齡20-45歲(包括20與45歲)之男性及女性受試者。
2. 具有生育能力之女性必須同意禁慾，或者自篩檢期至研究結束隨訪(Exit Visit)後14天內使用以下醫學上可接受之避孕形式中之任何兩者：具有殺精軟膏之避孕套、具有殺精軟膏之膜片或子宮帽或子宮內避孕器(IUD)。男性伴侶已輸精管結紮之女性必須同意使用一種額外醫學上可接受之避孕形式。受試者必須同意在最終訪視後14天內實施上述節育方法，作為安全預防措施。
3. 不具有生育能力之女性在研究期間不需要避孕，不具有生育能力定義為手術絕育(子宮切除後狀態、兩側卵巢切除狀態或兩側輸卵管結紮狀態)或絕經後至少12個月。源文件中必須記載原因。
4. 女性配偶具有生育能力之男性必須同意自篩檢期至研究結束隨訪後14天內使用高度有效的醫學上可接受之避孕形式。女性配偶具有生育能力但自身手術絕育(輸精管結紮後狀態)之男性必須同意在相同時間段內使用具有殺精子劑之避孕套。男性受試者必須同意在最終訪視後14天內實施上述節育方法，作為安全預防措施。
5. 受試者必須身體健康，如藉由其病史(包括個人及家族精神病史)及身體檢查、心電圖(ECG)、生命體徵及實驗室測試之結果所判定。具有醫學異常之受試者僅在調查員或指定人員認為該異常不會給受試者健康帶來顯著額外風險或不會干擾研究目的時才可入選。
6. 受試者必須能夠清楚且確實地傳達其醫學病狀變化。
7. 受試者之身體質量指數(BMI)在19.0與32.0 kg/m²之間(包括19.0與32.0)。
8. 受試者能夠同時吞咽多個丸劑或膠囊。

9. 受試者必須已簽署知情同意書，表示其瞭解研究目的及研究所需程序，且自願參與研究並遵守研究程序及限制。

【0178】

關鍵排除準則：

排除受試者參與研究之準則如下：

1. 可能干擾受試者在試驗期間之安全性、使其暴露於不當風險或干擾研究目的之任何臨床相關急性或慢性疾病。
2. 曾患有或目前患有胃腸疾病、肝病或腎病或已知會干擾研究藥物之吸收、分佈、代謝或排泄的其他病狀。
3. 藥物濫用史，已知藥物成癮，或對濫用藥物或酒精測試呈陽性。
4. 藥物或其他重大過敏史。
5. 已知對普拉克索、或對昂丹司瓊或類似血清素受體拮抗劑、或對阿瑞匹坦(aprepitant)或類似P物質/NK1受體拮抗劑過敏。
5. 曾患及/或當前患有QT間期延長、先天性長QT症候群、電解質異常(例如低鉀血症或低鎂血症)、充血性心臟衰竭、心律失常，或在篩選時、第1天或給藥前引起QT延長或第一度房室傳導阻滯(1st degree AV block)的醫學結果，男性 ≥ 450 QTcF且女性 ≥ 470 QTcF。
7. 在研究進入1個月內用中樞活性藥物或止吐藥進行過治療。
8. 菸草或菸鹼使用者(在參與研究前停止使用菸草或菸鹼1年或超過1年的受試者除外)。
9. 每日過度飲用含黃嘌呤之飲料(亦即 > 500 毫克/天之咖啡鹼)。
10. 在研究進行期間(自篩檢訪視開始直至研究藥物之最後劑量)不願

意減少長時間的大強度體育鍛煉的受試者。

11. 針對B型肝炎表面抗原、C型肝炎抗體呈陽性測試結果。
12. 針對HIV 1或HIV 2血清學呈陽性測試結果。
13. 在研究階段期間有可能需要進行任何醫學或牙齒治療。
14. 在入院第1天前14天內使用過任何處方或非處方藥物治療。另外，在加入(第1天)前等於5倍藥物半衰期之時間段內禁用具有中樞效應的任何藥物，此時間段應長於14天。
15. 在研究期間不大可能合作及/或對順應研究者之觀點有問題的受試者。
16. 在緊急情況下無法聯絡之受試者。
17. 研究進入30天內攝入研究性藥物。
18. 最近6個月內有自殺觀念跡象，如在篩檢時藉由哥倫比亞自殺嚴重程度評定量表(Columbia Suicide Severity Rating Scale；C-SSRS)所評估。

【0179】 在參與研究之後，參與者接受單次遞增口服劑量之普拉克索，每日上午給與一次(研究之階段1)。普拉克索之起始劑量係0.5 mg，且該劑量以0.5 mg增量每日增加。在受試者已達到第一不耐受劑量(FID-1)後，停止向上劑量遞增。第一不耐受劑量(FID)定義為：

- 一次(1次)嘔吐發作；或
- 兩次(2次)乾嘔發作；或
- 持續超過1小時之一次(1次)嚴重噁心發作(等級3；定義為干擾日常生活活動之噁心或不充分的經口熱量或流體攝入；管灌食物、完全不經腸營養或指示住院)，或

- 每4小時三次(3次)連續中等噁心發作(等級2；定義為主觀症狀，但不干擾日常生活活動)，或
- 一次(1次)中等腹瀉發作(等級2；定義為比基線時多4-6次大便)。

【0180】 當受試者單獨服用普拉克索達到FID-1時，使受試者清除至少5天，且隨後進入研究之階段2，在此期間受試者接受單次口服日劑量之普拉克索(以0.5 mg開始且以0.5 mg增量向上滴定)以及口服阿瑞匹坦(80 mg)，直至受試者再次達到如上文所定義之不耐受劑量。口服普拉克索加口服阿瑞匹坦之FID稱為FID-2。

【0181】 若受試者在階段2期間在與FID-1相比相同或更低的劑量下達到FID-2，且假如研究者斷定不存在安全性問題且受試者同意，則受試者在次日接受與FID-2劑量相同劑量的普拉克索及更高劑量之口服阿瑞匹坦(120 mg)，且方案指定該受試者應以更高劑量之口服阿瑞匹坦(120 mg)繼續劑量滴定之剩餘部分，直至其達到不耐受劑量(FID2+)。方案之所有其他規定保持不變。評定與針對劑量遞增日所規劃之彼等評定相同。

【0182】 在各研究日，在藥物投與之後針對AE、生命體徵、ECG隨訪受試者多達8小時。另外，在篩檢時及研究結束時進行實驗室小組討論(laboratory panel)。

【0183】 四個受試者參與研究。下表1概述受試者之人口特徵。

表1. 參與研究之受試者的人口特徵

受試者ID	性別	年齡(歲)	基線重量(kg)
1001 (019)	女性	40	76.4 kg
1006 (001)	男性	41	99.1 kg
1007 (004)	男性	38	64.9 kg
1008 (008)	男性	39	81.8 kg

【0184】 所有受試者在研究期間皆達至FID-1 (單獨普拉克索)。劑量限制毒性係所有4個受試者中之胃腸不良事件。在研究之階段2期間，所有4個受試者對方案所允許之6 mg的最大普拉克索劑量耐受，且因此無一人達到FID-2 (普拉克索與阿瑞匹坦)。換言之，阿瑞匹坦與普拉克索之同時投與避免了與高劑量普拉克索相關聯之劑量限制性胃腸不良事件的出現。表2列出各受試者之FID-1值(單獨普拉克索)及FID-2值(普拉克索+阿瑞匹坦)。

表2. 第一不耐受劑量(FID)值之清單

受試者ID	FID-1 (單獨普拉克索)	FID-1劑量限制 不良事件	FID-2 普拉克索+阿瑞匹坦
1001	2.5 mg	GI問題	> 6.0 mg
1006	0.5 mg	中度噁心	> 6.0 mg
1007	4.5 mg	重度噁心	> 6.0 mg
1008	1.5 mg	嘔吐	> 6.0 mg

【0185】 如下表3中所示，所有受試者在階段2期間之最大耐受劑量(MTD)高於在階段1期間之MTD，且在3個受試者中，MTD-2增加超過3倍。

表3. 最大耐受劑量(MTD)之清單

受試者ID	MTD-1 (單獨普拉克索)	最大耐受劑量 普拉克索+阿瑞匹坦	MTD2/MTD1
1001	2.0 mg	≥ 6.0 mg	≥ 3.0
1006	NA (在0.5 mg下不耐受)	≥ 6.0 mg	≥ 12.0
1007	4.0 mg	≥ 6.0 mg	≥ 1.5
1008	1.0 mg	≥ 6.0 mg	≥ 6.0

MTD：最大耐受劑量

【0186】 總體而言，結果表明，共同投與阿瑞匹坦與普拉克索使在

單獨普拉克索情況下所報導的劑量限制性胃腸副作用減弱，由此表明NK1-拮抗劑使得能夠向人類投與在單獨投與普拉克索時原本不耐受劑量的普拉克索。

【0187】 總之，共同投與阿瑞匹坦與普拉克索抑制了與單獨給與普拉克索相關聯之胃腸AE之出現，由此允許普拉克索之劑量安全且耐受地增加超過2倍，從而允許此藥物之更大功效。詳言之，此等結果展示NK1-拮抗劑之保護作用使得用不僅在批准之普拉克索劑量範圍內且係高於其最大推薦劑量之劑量以及高於普拉克索單獨投與時之最大耐受劑量之劑量的普拉克索治療人類安全。

【0188】

參考文獻

- Barone et al. 2010: Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, Tolosa E, Weintraub D. "Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." *Lancet Neurol.* 2010 Jun;9(6):573-80. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70106-X. Epub 2010 May 7.

- Corrigan et al. 2000: Corrigan MH, DenahanAQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans DL; Corrigan MH, DenahanAQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans D; "Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression"; *Depress Anxiety.* 2000;11(2):58-65.

- Cusin et al. 2013: Cusin C, Iovieno N, Iosifescu DV, Nierenberg AA, Fava M, Rush AJ, Perlis RH. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole augmentation in treatment-resistant major depressive

disorder. J Clin Psychiatry. 2013 Jul;74 (7).

- Dell'Oso et al 2013: Dell'Oso B, Ketter TA. Assessing efficacy/effectiveness and safety/tolerability profiles of adjunctive pramipexole in bipolar depression: acute versus long-term data. Int Clin Psychopharmacol. 2013 Nov;28(6):297-304.

- de Souza et al 2013: de Sousa RT, Zanetti MV, Brunoni AR, Machado-Vieira R. Challenging Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Roadmap for Improved Therapeutics. Current Neuropharmacology, 2015, 13, 616-635.

- Fawcett et al 2016: Fawcett J, Rush AJ, Vukelich J, Diaz SH, DuNK1lee L, Romo P, Yarns BC, Escalona R. Clinical Experience With High-Dosage Pramipexole in Patients With Treatment-Resistant Depressive Episodes in Unipolar and Bipolar Depression. Am J Psychiatry. 2016 Feb 1;173(2):107-11.

- Goldberg et al 2004: Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. Am J Psychiatry. 2004 Mar;161(3):564-6.

- Hori et al. 2012: Hori H, Kunugi H. The efficacy of pramipexole, a dopamine receptor agonist, as an adjunctive treatment in treatment-resistant depression: an open-label trial. ScientificWorldJournal. 2012;2012:372474.

- Kleeblatt et al 207: Kleeblatt J, Betzler F, Kilarski LL, Bschor T, Köhler S. Efficacy of off-label augmentation in unipolar depression: A

systematic review of the evidence. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 Mar 16. pii: S0924-977X(17)30185-2.

- Piercey 1998: Piercey MF. Pharmacology of pramipexole, a dopamine D3-preferring agonist, useful in treating Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21:141-151.

- Poon et al. 2013: Poon S, Sim K, Baldessarini RJ. Pharmacological Approaches for Treatment-resistant Bipolar Disorder. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(5):592-604.

- Schneider CS and Mierau J, 1987: Schneider CS, Mierau J "Dopamine autoreceptor agonists: resolution and pharmacological activity of 2,6-diaminotetrahydrobenzothiazole and an aminothiazole analogue of apomorphine". *J. Med Chem*. 1987 Mar;30(3):494-8.

- Sienaert et al 2013: Sienaert P, Lambrichts L, Dols A, De Fruyt J. Evidence-based treatment strategies for treatment-resistant bipolar depression: a systematic review. *Bipolar Disord*. 2013 Feb;15(1):61-9.

- Tondo et al 2014: Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Options for pharmacological treatment of refractory bipolar depression. *Curr Psychiatry Rep*. 2014 Feb;16(2):431.

- Willner et al. 1994: Willner P, Lappas S, Cheeta S, Muscat R. Reversal of stress induced anhedonia by the dopamine agonist, pramipexole.. *Psychopharmacol* 1994; 115:454-462.



201906604

【發明摘要】

【中文發明名稱】

NK-1 拮抗劑組合物及用於治療抑鬱症之方法

【英文發明名稱】

NK-1 ANTAGONIST COMPOSITIONS AND METHODS FOR USE
IN TREATING DEPRESSION

【中文】

本發明描述NK1-拮抗劑與普拉克索(pramipexole)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之組合，其適用於治療抑鬱症，包括重度抑鬱症。

【英文】

The present invention describes the combination of a NK1-antagonist with pramipexole or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, useful for treating depressive disorders, including major depressive disorder.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種用於治療患者中包括重度抑鬱症之抑鬱症之方法，該方法包含向該需要該治療的患者投與有效日劑量之NK1-拮抗劑與有效日劑量之普拉克索(pramipexole)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的組合。

【第2項】

如請求項1之方法，其中該組合中之該NK1-拮抗劑有效日劑量係1 μ g至600 mg。

【第3項】

如請求項1之方法，其中該組合中之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之該有效日劑量等於0.375 mg至45 mg之單水合二鹽酸普拉克索。

【第4項】

如請求項1之方法，其中該組合中之該NK1-拮抗劑係阿瑞匹坦(aprepitant)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【第5項】

如請求項1之方法，其中該組合中之該NK1-拮抗劑係羅拉匹坦(rolapitant)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【第6項】

如請求項1之方法，其中該組合中之該NK1-拮抗劑係阿瑞匹坦，且該組合中之該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係單水合二鹽酸普拉克索。

【第7項】

如請求項1之方法，其中該組合中之該NK1-拮抗劑係有效日劑量10 mg至250 mg之阿瑞匹坦，且該組合中之該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物係有效日劑量在選自由以下組成之群的範圍內之單水合二鹽酸普拉克索：大於4.5 mg至45 mg、5 mg至45 mg、大於6 mg至45 mg、6.5 mg至45 mg、大於10 mg至45 mg，或15 mg至45 mg。

【第8項】

如請求項1之方法，其中該組合中之該NK1-拮抗劑及該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物各調配於呈單位劑型之醫藥組合物中，該呈單位劑型之醫藥組合物分別包含該NK1-拮抗劑及該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，各者係與醫藥載劑或媒劑混合。

【第9項】

如請求項1之方法，其中該組合中之該NK1-拮抗劑及該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物各調配於呈單位劑型之醫藥組合物中，該呈單位劑型之醫藥組合物分別包含：

該NK1-拮抗劑，其每單位形式之量係1 μ g至600 mg；及

該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其每單位之量等於0.125 mg至45 mg之單水合二鹽酸普拉克索，

各者係與醫藥載劑或媒劑混合。

【第10項】

如請求項1之方法，其中該NK1-拮抗劑及普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽共調配於呈單位劑型之醫藥組合物中，該呈單位劑型之醫藥組合物包含與醫藥載劑或媒劑混合之以下：每單位形式之量為1 μ g至600 mg之該NK1-拮抗劑及每單位形式之量等於0.125 mg至45 mg之單水合二鹽

酸普拉克索的該普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

【第11項】

一種NK1-拮抗劑，其與普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽組合用於治療需要該治療之患者之抑鬱症，該抑鬱症包括重度抑鬱症。

【第12項】

一種NK1-拮抗劑之用途，其係用於與有效日劑量之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽組合來製備用於治療需要該治療之患者的抑鬱症(包括重度抑鬱症)之藥劑。

【第13項】

一種組合，其包含(a)與醫藥載劑或媒劑混合之NK1-拮抗劑及(b)與醫藥載劑混合之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中普拉克索之劑量係用於治療帕金森氏病之症狀的普拉克索最大推薦劑量之至多達10倍。

【第14項】

一種醫藥組合物，其包含NK1-拮抗劑及普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥學上可接受之載劑；其中普拉克索之劑量係用於治療帕金森氏病之症狀的普拉克索最大推薦劑量之至多達10倍。

【第15項】

如請求項13之組合或如請求項14之醫藥組合物，其中普拉克索之劑量係用於治療帕金森氏病之症狀的該普拉克索最大推薦劑量之至多達4.7倍。

【第16項】

如請求項13之組合或如請求項14之醫藥組合物，其中普拉克索之劑

量係用於治療帕金森氏病之症狀的該普拉克索最大推薦劑量之1.1至10倍。

【第17項】

一種組合，其包含(a)與醫藥載劑或媒劑混合之NK1-拮抗劑及(b)與醫藥載劑混合之普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；其中普拉克索之劑量係用於單獨投與時治療抑鬱症的普拉克索最大耐受劑量之1.1倍至10倍。

【第18項】

一種醫藥組合物，其包含NK1-拮抗劑及普拉克索或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥學上可接受之載劑；其中普拉克索之劑量係用於單獨投與時治療抑鬱症的普拉克索最大耐受劑量之1.1至10倍。